

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 177

SUR
SUR UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL
INSOLUBLE
LE PARAFORME
(PARA-AMINO-BENZOATE DE BUTYLE NORMAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Avril 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul CHAMPALBERT

Né, le 30 décembre 1886, à Burzet (Ardèche),

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Avril 1920

SUR
UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL
INSOLUBLE
LE PARAFORME

(PARA-AMINO-BENZOATE DE BUTYLE NORMAL)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT. POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		BERARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales.		FABRE
Clinique des maladies des enfants.		ROLLET
Clinique des maladies des femmes.		NICOLAS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.		LÉPINE (J.)
Chimie biologique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie.		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie.		MOREAU
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		LATARJET,
Pathologie et Thérapeutiques générales.		POLICARD
Anatomie pathologique		DOYON
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée.		MOURIQUAND
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène		X...
Thérapeutique		ARLOING (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	MM. LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires.	ROCHET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL,	agrégé-
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Bctanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	X...	—
Léontologie et médecine professionnelle	X....,	—

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LERICHE	SAVY	BONNAMOUR, chargé-
COMMANDEUR	THÉVENOT (Léon)	FROMENT	des fonctions.
NEVEU-LEMAIRE	TAVERNIER	THÉVENOT (Lucien)	SARVONAT id.
LAROYENNE	CADE	PIERY	FAVRE id.
VORON	GUILLEMARD	COTTE	GRAVIER id.
NOGIER	GARIN	DUROUX	ROUBIER id.
BRETIN			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, *Président*; CADE, *Assesseur*;
MM. FROMENT, et SARVONAT, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 477

SUR
SUR UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL
INSOLUBLE
LE PARAFORME
(PARA-AMINO-BENZOATE DE BUTYLE NORMAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Avril 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul CHAMPALBERT

Né, le 30 décembre 1886, à Burzet (Ardèche),

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Avril 1920



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES

TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Professeur de Clinique médicale à la Faculté,
Officier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, c'est pour nous un devoir très agréable de remercier nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté.

En commençant nos études, M. le professeur BÉRARD, chirurgien des Hôpitaux, M. le Dr LYONNET, médecin des Hôpitaux, voulurent bien nous témoigner une grande bienveillance dont nous leur sommes particulièrement reconnaissant.

Mais c'est surtout à nos maîtres de l'Hôpital Saint-Joseph que nous devons notre formation médicale et professionnelle.

Le Dr GOULLIoud, chirurgien en chef de l'Hôpital, nous a fait profiter, pendant le temps que nous fûmes son externe, puis son interne, de sa connaissance profonde de la chirurgie abdominale.

Au Dr RAFIN, dont nous avons été surtout l'élève, au maître incontesté de la chirurgie des voies urinaires, vont toute notre gratitude et notre reconnaissance pour son lumineux enseignement.

Le Dr CHABALIER, médecin en chef de l'Hôpital, a bien voulu nous communiquer quelques observations relatées dans ce travail; nous l'en remercions vive-

ment, ainsi que de la bienveillance qu'il nous a toujours montrée.

Nos remerciements vont aussi à MM. les D^{rs} JACOD, chef de Clinique à la Faculté; CADE, ROUBIER, CORDIER, médecins des Hôpitaux, qui nous ont aimablement communiqué des observations relatives à l'emploi du médicament que nous étudions ici.

C'est le D^r SARVONAT, chef de travaux de Physiologie à la Faculté, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse; il a bien voulu nous fournir son précieux concours pour l'étude physiologique du médicament dont nous avons entrepris l'étude.

Que M. le professeur ROQUE, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, reçoive ici l'assurance de notre profonde gratitude.

SUR
UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL
INSOLUBLE
LE PARAFORME
(PARA AMINO-BENZOATE DE BUTYLE NORMAL)

CHAPITRE PREMIER

LES ANESTHÉSQUES DE SYNTHÈSE.
L'ORTHOFORME

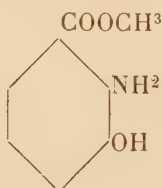
Depuis le succès de la cocaïne, introduite dans la médecine en 1885, on a cherché à remplacer cet alcaloïde par des produits synthétiques moins toxiques.

Dès le début, les recherches s'orientèrent dans deux voies différentes : d'une part, on cherchait à préparer des substances solubles dans l'eau pouvant servir à l'anesthésie locale (novocaïne, stovaïne, alypine, etc.) qui représentent à ce jour le type le plus parfait des anesthésiques pour l'injection.

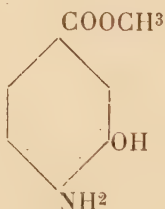
D'autre part, toute une série de substances chimiques furent préconisées pour l'anesthésie externe (applications sur la peau, insufflations). On ne cherche plus des substances solubles dans l'eau, mais, au contraire, des produits aussi insolubles que possible, s'absorbant peu dans l'organisme et, par suite, peu toxiques. Parallèlement à cette insolubilité, on cherche à obtenir l'effet anesthésiant le plus marqué.

Tous les représentants de cette série sont des dérivés des éthers-sels des acides amido- et oxy-amido-benzoïques. Einhorn et Heinz avaient trouvé depuis longtemps que les éthers benzoïques des acides oxy-amido-benzoïques possédaient des propriétés anesthésiques. A cette époque, on s'occupait surtout de chercher un succédané chimique et physiologique de la cocaïne et ces auteurs pensèrent que le pouvoir anesthésiant était lié au groupe benzoyle. En réalité, il n'en était rien et l'expérience démontra par la suite que tous les éthers de ces acides, quel que soit l'alcool qui entre dans leur composition, se montraient anesthésiants.

L'éther méthylique de l'acide ortho-amido-métoxy-benzoïque



produit une anesthésie qui est à peine perceptible, mais l'éther méthylique de l'acide para-amido-métoxy-benzoïque



ou *orthoforme* est un anesthésique efficace qui a joui d'une grande vogue sous le nom d'*orthoforme I*.

On a préparé ensuite l'éther méthylique de l'acide méta-amido-para-oxy-benzoïque



deuxième orthoforme, connu sous le nom de *néo-orthoforme*.

On a dit dans les premiers temps de son emploi que l'orthoforme n'était pas toxique, mais on sait qu'il est capable de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine, et les accidents résultant de son emploi peuvent être assez graves pour qu'on ait renoncé à l'employer sur des plaies ouvertes, sur les ulcérations gastro-intestinales ou en injections dans la profondeur des tissus.

C'est surtout le chlorhydrate d'orthoforme qui est cause des accidents observés. L'orthoforme donné pour calmer la douleur dans le cancer de l'estomac peut se transformer en chlorhydrate d'orthoforme cristallisable; les expériences de Soulier et Guinard ont montré que cette substance altérerait profondément les globules sanguins qui finissent par disparaître. C'est à ces altérations du sang que ces auteurs attribuent l'hypothermie observée sous l'influence du chlorhydrate d'orthoforme.

L'orthoforme est donc loin d'être complètement inoffensif comme on l'affirmait au début, et Aveline,

dans sa thèse inaugurale a rassemblé un certain nombre d'observations où son emploi a donné lieu à des accidents locaux et même généraux. M. le professeur Maurice Pollosson, dans une communication à la Société de chirurgie (9 mars 1899), rapporte deux observations où l'emploi de l'orthoforme fut suivi d'accidents.

I. — Femme ayant subi une hystérectomie vaginale totale et chez laquelle avait subsisté une plaie intravaginale assez étendue. On lui fit, par erreur, trois pansements à l'orthoforme. Aussitôt survint une forte éruption :

Etat général : anorexie, céphalalgie. Urines albumineuses. Notable hyperthermie ($39^{\circ}2$) le cinquième jour. Les accidents disparaissent dès qu'on cesse les applications d'orthoforme.

II. — Plaie douloureuse consécutive à l'ablation d'un cancer du nez, saupoudrée d'orthoforme. Le lendemain, la température du malade s'élevait à 39 degrés ; en même temps survenait de la céphalalgie, des nausées et quelques vomissements. Au bout de trois jours, éruption intense de la face, on cesse l'emploi de l'orthoforme et les accidents disparaissent rapidement.

M. Dubreuilh, dans une étude sur les éruptions orthoformiques (*Presse médicale*, 18 mai 1901), décrit deux formes d'accidents :

1^o *Des éruptions érythémateuses ;*

2^o *Des éruptions gangréneuses.*

Aveline, dans sa thèse, arrive aux conclusions suivantes :

« L'orthoforme a causé des accidents d'ordinaire
« légers, plus rarement graves, qu'il faut bien con-
« naître.

« Ces accidents sont *locaux* : irritation de la plaie,
« éruptions cutanées, quelquefois même sphacèle et
« gangrène circonscrite ; *généraux* : céphalalgie, élé-
« vation de température, parfois vomissements et
« prostration plus ou moins intense.

« L'allaitement avec un sein pansé à l'orthoforme
« paraît dans certains cas retentir fâcheusement sur
« le développement du nourrisson. »

Ces accidents cessent d'ordinaire en supprimant le médicament, mais ils ne sont pas d'une interprétation facile. On a voulu les attribuer à la présence dans la molécule de l'orthoforme d'un OH phénolique capable de léser les tissus alcalins.

CHAPITRE II

LES ÉTHERS

DE L'ACIDE PARA-AMINO-BENZOÏQUE

L'orthoforme était un dérivé de l'acide ortho-amino-benzoïque. Les éthers de l'acide para-amino-benzoïque possèdent également des propriétés anesthésiantes ; c'est à ce groupe de corps que se rattache l'*anesthésine* ou éther éthylique de l'acide para-amino-benzoïque préparé par Ritsert en 1902.

L'expérience pharmacologique et clinique a montré que l'anesthésine *aux doses thérapeutiques* était sans danger.

Noorden cite des expériences de Binz d'après lesquelles le chien peut en supporter 1 gramme par kilogramme d'animal par la voie gastrique ; un lapin de 1.800 grammes en a reçu 8 grammes sans accident.

Son action anesthésiante sur les extrémités et les troncs nerveux est tout à fait comparable à celle de l'orthoforme : elle ne produit aucune irritation sur les tissus même les plus délicats (cornée, plaies

récentes, brûlures). On comprend que l'anesthésine ait eu de nombreuses applications et ait été employée largement à l'étranger, notamment en Allemagne d'où elle est originaire.

En France, Chevalier¹ et Duplan² en ont étudié les propriétés et les applications, mais ce produit ne semble pas avoir obtenu chez nous une vogue considérable.

Cependant, ce produit n'est pas complètement dépourvu de toxicité et, comme nous l'avons vu pour l'orthoforme, il peut provoquer la méthémoglobinhémie. « En raison de son action non négligeable sur la circulation, dit Duplan, il doit être employé avec précaution. »

On a cherché depuis à préparer des homologues moins solubles encore, plus actifs et aussi moins toxiques. En 1908 et 1909 furent préparés des éthers iso-propyliques, n.-propyliques et iso-butyliques de l'acide para-amino-benzoïque, les deux derniers connus sous le nom de *Propésine* et de *Cycloforme*.

Tout récemment, on a préparé le para-amino-benzoate de butyle normal : c'est le corps que nous étudions ici sous le nom de *Paraforme*.

Le tableau ci-contre indique les propriétés de ces différents produits :

¹ Chevalier, *Revue de Thérapeutique médico-chirurgicale*, 1902.

² Duplan, *l'Anesthésine* (th. Paris, 1903).

NOM CHIMIQUE	NOM DÉPOSÉ	Poids moléculaire	Point de fusion	Solubilité dans 1 litre d'eau
			degrés	grs.
Para-oxy-méta-amino-benzoate de méthyle . .	Orthoforme	167	121	2,20
Para-amino-méta-oxy-benzoate de méthyle .	Néo-orthoforme	167	142	2,20
Para-amino-benzoate d'éthyle	Anésthésine	165	95	0,79
Para-amino-benzoate de n. propyle	Propésine	179	74	0,40
Para-amino-benzoate d'isopropyle	Néant	179	86	0,44
Para-amino-benzoate d'isobutyle	Cycloforme	190	65	0,22
Para-amino-benzoate de n. butyle	Paraforme	193	57	0,13

CHAPITRE III

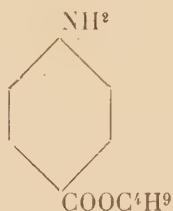
LE PARAFORME

(PARA-AMINO-BENZOATE DE BUTYLE NORMAL)

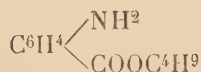
1^o CONSTITUTION ET PRÉPARATION

Le paraforme est l'éther butylique normal de l'acide para-amino-benzoïque. On le prépare soit par réduction de l'éther butylique normal de l'acide para-amino-benzoïque, soit en éthérifiant l'acide para-amino-benzoïque avec l'alcool butylique normal.

Sa formule s'établit comme suit :



ou :



2° PROPRIÉTÉS

Le paraforme se présente sous forme d'aiguilles fines incolores, fusible à 57 degrés et distillant sans décomposition à 187 degrés dans un vide de 8 millimètres de Hg.

Il est extrêmement peu soluble dans l'eau distillée, un litre en dissout environ 0 gr. 13 à 17°5; à chaud, la solubilité augmente très légèrement. C'est le moins soluble des éthers connus de l'acide para-amino-benzoïque.

Par contre, il est très soluble dans la plupart des solvants organiques. On peut préparer à la température ordinaire des solutions de 50 pour 100 dans l'alcool à 95 degrés, 10 pour 100 dans l'alcool à 50 degrés et 75 pour 100 dans l'acétone.

100 grammes d'huile d'olive en dissolvent 8 grammes à 17°5.

100 grammes d'huile de vaseline en dissolvent 0 gr. 5 à 17°5.

3° RÉACTIONS D'IDENTITÉ

En faisant bouillir le paraforme avec une solution très concentrée de soude caustique, on le saponifie et on a l'odeur caractéristique de l'alcool butylique.

En dissolvant une petite quantité de paraforme dans l'eau additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et en ajoutant une solution de nitrite de soude, puis une solution alcaline de β naphtol, on obtient un précipité couleur orange, qui vire au brun par un excès d'acide chlorhydrique.

ESSAIS. — La solution de paraforme dans l'alcool à 50 pour 100 doit être limpide, incolore et neutre.

Une solution à 10 pour 100 dans l'alcool additionnée d'acide nitrique dilué ne doit pas donner de précipité avec le nitrate d'argent.

Une solution dans l'acide chlorhydrique dilué ne doit pas donner de précipité avec l'hydrogène sulfuré.

1 décigramme de paraforme calciné sur une lame de platine ne doit pas laisser de résidu pondérable.

4^e PHARMACOLOGIE

I. Toxicité. — Nous avons essayé de déterminer la toxicité des para-amino-benzoates sur la grenouille. Nous avons employé pour cela soit des solutions huileuses, soit des suspensions gommeuses de paraforme qui ne nous ont donné que des résultats peu satisfaisants.

La solution huileuse s'injecte facilement, mais sort avec une égale facilité des sacs lymphatiques de la grenouille. L'émulsion gommeuse est difficile à obtenir et à maintenir : de plus, elle renferme des oxydases qui ne tardent pas à brunir et à altérer le médicament.

D'autre part, les accidents que l'on observe sont assez variables : en général, avec une dose suffisante, l'animal s'engourdit, les mouvements volontaires et réflexes s'arrêtent, et l'animal reste en état de mort apparente pendant vingt-quatre heures et ne reprend son activité que le lendemain.

Avec l'anesthésine, les résultats étaient analogues ; dans un cas comme dans l'autre, la dose toxique, très

variable suivant les individus, semble être de 0 gr. 25 à 0 gr. 30 par kilogramme. Avec l'orthoforme, elle était de 0 gr. 05 à 0 gr. 10.

Chez le chien, nous en avons introduit par la sonde des quantités considérables sans aucun accident : 2 gr. 30, et, deux jours après, 4 gr. 50 chez une chienne de 4 kg. 500, qui n'a pas semblé s'en porter plus mal; 5 grammes chez un chien de 7 kilogrammes qui les a très bien supportés.

Nous avons pensé que cette absence de toxicité était due au peu de solubilité du produit et nous avons essayé de l'injecter à l'état d'émulsion hydro alcoolique.

2 grammes de produit sont dissous dans 15 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés. Ce liquide est versé lentement et, en agitant dans 20 centimètres cubes d'eau, on obtient une émulsion dont on injecte 7 centimètres cubes et demi; 12 centimètres cubes et demi, 15 centimètres cubes et demi, soit 0 gr. 43, 0 gr. 70 et 0 gr. 85 à des lapins de près de 2 kilogrammes. On n'a observé qu'un peu d'agitation, apparemment due à l'alcool. Un de ces animaux a été sacrifié au bout de quinze jours. Il présentait dans le péritoine, au point d'injection, un gâteau cireux, qui ne semblait s'être ni résorbé, ni modifié.

II. Action anesthésiante. — Nous avons étudié l'action anesthésiante du paraforme dans un certain nombre de conditions et nous l'avons comparée à celle des produits analogues.

Pour nous mettre autant que possible dans les con-

ditions qui se rapprochent de la clinique, nous avons pratiqué sur le dos d'un chien des vésicatoires à l'ammoniaque, et nous les avons saupoudrés avec les différents éthers de l'acide para-amino-benzoïque :

L'éther éthylique amène l'anesthésie au bout de cinq minutes pendant trois heures.

L'éther propylique au bout de cinq minutes pendant moins de trois heures.

L'éther isobutylique au bout de cinq minutes pendant une heure.

L'éther butylique normal (paraforme) au bout de huit minutes pendant cinq heures.

En somme, de tous les éthers de l'acide para-amino-benzoïque, c'est l'éther butylique normal qui présente l'action anesthésiante la plus durable.

Nous avons essayé l'action anesthésiante de ces corps sur la conjonctive du lapin : nous avons d'abord employé une solution hydro-alcoolique très étendue, soit en instillations, soit sur un tampon de coton, et nous n'avons eu que des résultats nuls ou discordants.

Nous avons badigeonné l'œil du lapin avec un mélange de produit actif et de lactose de moins en moins riche en anesthésique ; nous en déposons 0 gr. 01 dans un œil, l'autre servant de témoin.

Voici les résultats obtenus :

	Ethyle	Propyle	Isobutyle	N.-butyle
1 cg. à 1/10 . .	+	+	+	+
1 — 1/20 . .	+	+	+	+
1 — 1/40 . .	+	+	?	+
1 — 1/60 . .	0	?	?	+
1/2 — 1/40 . .	?	0	0	?
P. C.				2

Sur la langue humaine, avec une solution à 0 gr. 07 pour 100 dans l'alcool à 13 degrés progressivement dilué on a les résultats suivants :

	Anesthésine Ethyle	Propésine Propyle	Cycloforme Isobutyle	Paraforme N.-butyle
0,07 p. 100 . .	+	+	+	+
0,05 — . .	+	+	+	+
0,035 — . .	?	?	0	+
0,017 — . .	0	?	0	+

Cette supériorité de l'action anesthésiante du paraforme par rapport aux autres éthers de l'acide para-amino-benzoïque s'explique facilement quand on considère la solubilité de ces différents corps dans les lipoïdes et dans l'eau. La fibre nerveuse est, en effet, revêtue d'une gaine de myéline, c'est-à-dire d'une substance de nature lipoïdique. Or, la nature d'une substance influe considérablement sur la rapidité avec laquelle elle diffuse dans le protoplasma, et Overton a montré que la rapidité de la diffusion d'un corps à travers une membrane cellulaire dépendait au moins en partie de la solubilité de ce corps dans les lipoïdes qui recouvrent la cellule ; cela est particulièrement vrai du tissu nerveux, plus riche que les autres en éléments lipoïdiques. Overton, Hans Meyer ont attiré l'attention sur le fait que, en règle générale, les narcotiques, les anesthésiques, les antipyrétiques sont des substances qui diffusent rapidement à travers la membranes, et ils ont conclu que la valeur narcotique d'un médicament dépend surtout de sa solubilité dans les lipoïdes.

Ces conclusions s'appliquent également aux anes-

thésiques généraux et il est presque évident que, quand on a à envisager des anesthésiques locaux tels que ceux dont nous nous occupons, la considération de leur solubilité dans l'eau et dans les lipoides, autrement dit leur *coefficient de partage*, peut et doit expliquer l'affinité de ces corps pour les tissus nerveux et la facilité avec laquelle ils y localisent leur action.

Meyer a étudié l'action narcotique d'un certain nombre de corps : il détermine la plus faible concentration moléculaire, qui produit un effet physiologique apparent; il l'exprime en fraction de la solution normale et lui donne le nom de *valeur liminale*. Or, si l'on compare la série de ces valeurs liminales avec la série des coefficients de partage de ces corps entre les graisses et l'eau, on trouve que les valeurs liminales les plus faibles correspondent aux coefficients de partage les plus élevés, c'est-à-dire que les corps qui montrent le plus d'activité sur le tissu nerveux sont précisément ceux qui sont à la fois les plus solubles dans l'huile et les moins solubles dans l'eau.

COEFFICIENT DE PARTAGE :

	Solubilité dans les graisses Dissolution dans l'eau	Concentration molécul. effective
Trional	4,4	0,0013
Tétronal	4,0	0,0018
Sulfonal	1,1	0,006
Hydr. de chloral . . .	0,22	0,025
Alcool	0,03	0,5

Quand on essaie d'appliquer ces données aux anesthésiques locaux insolubles, on arrive aux résultats suivants :

	1.000 CC. huile d'olive dissolvant à 17,50	1.000 CC. eau distillée dissolvant à 17,50	Rapport huile/eau
	— gr.	— gr.	—
Orthoforme. .	12,5	2,2	5,7
Anesthésine. .	35	0,79	44,4
Propésine . .	55	0,40	137
Cycloforme. .	75	0,22	341
Paraforme . .	80	0,13	615

Il résulte de ces données numériques que le paraforme doit se montrer un anesthésique au moins égal et même supérieur aux corps de la même famille. C'est ce que l'expérience a montré et c'est ce que la clinique a confirmé.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de quelques médecins et chirurgiens, essayer le paraforme en clinique et nous rendre compte, ainsi que le montrent les observations ci-dessous, de ses effets anesthésiques.

Il a été employé soit en poudre, soit sous forme de comprimés, une fois sous forme de pommade.

ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE

Administré à l'intérieur pour combattre les symptômes douloureux de l'ulcère de l'estomac, le paraforme en comprimés à 5 centigrammes et même à dose moindre a donné des résultats satisfaisants. Les phénomènes douloureux disparaissaient rapidement et les malades affirment avoir été soulagés pendant un temps plus ou moins long.

OTO-RHINO LARYNGOLOGIE

C'est surtout en rhino-laryngologie que le paraforme a été employé.

Le mélange suivant :

Paraforme	20 grammes
Lactose	80 —

a donné des résultats très satisfaisants. L'anesthésie ainsi obtenue est extrêmement rapide, soit qu'on l'emploie sur la muqueuse nasale, sur la muqueuse pharyngée, amygdalienne ou laryngée.

Dans le nez, le paraforme n'a pas été employé pour la cautérisation du cornet inférieur, parce que l'anesthésie demandée doit être étendue à toute la muqueuse et qu'il est difficile de le répandre uniformément sur toute la muqueuse.

Mais il a été employé pour l'ablation des polypes muqueux diffus où on aurait besoin de beaucoup de cocaïne pour obtenir l'anesthésie. Dans ce dernier cas, après une ou deux minutes, l'anesthésie a été suffisante pour enlever les polypes. Si l'opération se prolongeait, il suffirait d'insuffler à nouveau de la poudre pour continuer l'action anesthésique sans perdre de temps alors que, dans ces cas, il est difficile de mettre de la cocaïne à cause de l'hémorragie et à cause du temps, qu'on perdrait à attendre une nouvelle anesthésie.

Le paraforme a été employé à de nombreuses reprises lorsqu'on a voulu cautériser un peu fortement les amygdales palatines ou linguales. Le malade peut contrôler le début de l'anesthésie. Ordinairement, au bout de trente ou quarante-cinq secondes, c'est-à-dire le temps de préparer le galvano-cautère, il éprouve la sensation habituelle de corps étranger que donnent les anesthésiques.

L'opération est bien supportée, mais la durée de l'anesthésie n'excède pas deux minutes.

Dans le larynx, le paraforme a été employé pour pratiquer des injections intratrachéale, des pansements huileux vestibulaires, des cautérisations d'ulcération tuberculeuse à l'acide chromique ou à l'acide lactique ou des galvano-cautérisations de lésions tuberculeuses infiltrantes.

Dans tous les cas, l'effet anesthésique a été très rapide, avant une minute, et la durée de l'anesthésie a été de deux minutes environ.

Le paraforme a été employé *une fois* pour enlever un polype d'une corde vocale chez un malade très docile. L'ablation a pu être faite très rapidement et l'anesthésie a duré assez longtemps pour que l'ablation soit parfaite.

Dans les autres cas de polypes des cordes vocales, chez des malades peu dociles, le paraforme n'a pas été employé, mais on pourrait l'utiliser en essayant des pulvérisations prolongées et répétées.

En résumé, le paraforme, pour des opérations de petite chirurgie, comme les interventions oto-rhino-laryngologiques, peut rendre de très grands services comme anesthésique local, parce qu'il fait gagner du temps par la rapidité de son action anesthésique (trente secondes à une minute) et que cette action anesthésique dure suffisamment pour terminer l'intervention.

Ajoutons que le fait d'absence de toxicité peut faire remplacer la cocaïne par le paraforme dans certaines interventions oto-rhino-laryngologiques plus importantes chez des malades qui ne supportent pas la

cocaïne. Les autres anesthésiques (stovaïne, novocaïne) agissent beaucoup mieux en injections sous-cutanées qu'en surface.

Toutes ces anesthésies ont été pratiquées avec un pulvérisateur à poudre à tige droite ou tige recourbée laryngée.

En raison de son absence de toxicité, de la facilité avec laquelle on l'emploie, de la durée de son action anesthésiante, le paraforme est particulièrement apte à rendre des services dans les dysphagies des tuberculeux laryngés. On sait, en effet, combien sont violentes ces douleurs, et tous les laryngologistes ont gardé le souvenir de ces malades qui viennent mendier un soulagement et chez qui les douleurs entraînent souvent la suppression d'une alimentation déjà précaire. On a multiplié les traitements dirigés contre ces douleurs, sans doute parce qu'il n'y en avait aucun qui donnât une satisfaction absolue : pulvérisations, inhalations, fumigations, cautérisations ; poudres inertes, mucilages, anesthésiques locaux, caustiques, tout a été préconisé et tout a été employé ; même jusqu'à la section du laryngé supérieur. C'est dans ces cas qui font le désespoir à la fois du malade et du médecin que le paraforme rend les services les plus signalés. Sous son influence les douleurs se calment, la déglutition devient possible : l'alimentation peut redevenir à peu près normale.

On l'emploie sous forme de pastilles contenant 0 gr. 002 enrobé dans du sucre comprimé, dans les

lésions bucco-pharyngées, soit surtout à l'état pulvérulent en applications simples avec un porte-coton à l'entrée du larynx, soit en projetant la poudre au moyen d'un soufflet ou plus simplement du tube de Leduc. Le malade peut pratiquer ces pulvérisations lui-même. Dans aucun cas on n'a observé le moindre symptôme d'irritation ou d'intolérance : l'anesthésie est complète au bout de quelques minutes et dure plus d'une heure, soit une durée bien suffisante pour permettre un repas.

APPLICATION SUR LA PEAU

Employé en dermatologie soit en nature, soit associé au talc, ou à l'acide borique :

Paraforme	5 grammes
Talc de Venise.	25 —

ou

Paraforme	2 gr. 50
Acide borique	7 gr. 50

le paraforme s'est montré efficace dans les ulcérations vénériennes, excoriations, chancres, végétations.

Nous-même l'avons employé avec succès dans un cas de brûlure étendue sous forme de pommade.

L'expérience de ce produit est encore trop sommaire pour que nous puissions limiter définitivement le champ de son action, mais la facilité de son emploi, puisque le malade lui-même peut faire son traitement, l'intensité et la durée de l'anesthésie qu'il provoque,

son absence de toxicité permettent d'entrevoir pour l'avenir de nombreuses applications.

En stomatologie, il peut être employé pour toutes les ulcérations douloureuses de la bouche et des lèvres ; en gynécologie, les lésions douloureuses de la vulve, du vagin, du col utérin en particulier, du cancer inopérable ; en obstétrique, les gerçures et crevasses du sein ; en otologie, les douleurs du furoncle du conduit auditif externe, la myringite, etc. ; en chirurgie, les grands traumatismes douloureux, les pansements difficiles. Il appartiendra à l'avenir de nous fixer sur tous ces points.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le Dr Jacod).

G..., Augustine, dix-huit ans.

Diagnostic : polypes muqueux de la fosse nasale gauche.

Rhinite hypertrophique bilatérale.

13 septembre 1919. — Pulvérisation du mélange parafornie-lactose à 20 pour 100. Anesthésie rapide (trente secondes environ). Ablation du polype. La malade n'a rien ressenti.

Revue guérie le 22 novembre 1919.

OBSERVATION II

(Dr Jacod).

M^{me} J..., quarante-sept ans. Vue pour la première fois le 18 octobre 1919.

Tuberculose laryngée.

S. D., ramollissement, crache du pus le matin.

S. G., induration.

10 janvier 1920. — Après un séjour à Hauteville, a engraisé de 5 kilogrammes. Après une période d'accalmie de trois mois, enrrouement plus fort, gêne de la déglutition.

Examen du larynx. — Infiltration de la moitié postérieure des deux cordes, surtout gauche.

Infiltration de la région interaryténoïdienne à gauche, empêchant l'affrontement des deux cordes.

Traitement par le mélange paraforme-lactose.

Une pulvérisation précédant la cautérisation, qui se fait ainsi sans douleur.

OBSERVATION III

(Dr Jacod).

G..., Frédéric, cinquante-trois ans.

Vient le 6 mars à la consultation.

Se plaint d'un enrouement datant de trois mois environ.

A l'examen du larynx, on note une infiltration irrégulière des deux cordes, avec exulcération superficielle des bords libres.

13 mars. — Première anesthésie au paraforme, en vue d'une cautérisation à l'acide chromique. On insuffle au pulvérisateur de la poudre lactosée. L'anesthésie est obtenue en moins d'une minute, le malade déclarant avoir au fond de la gorge la sensation d'un tampon de coton. La cautérisation se fait sans douleur.

20 mars. — On continue les cautérisations qui sont admirablement supportées.

OBSERVATION IV (résumée)

(Dr Jacod).

A..., Mina, trente-quatre ans.

Amygdalite phlegmoneuse à répétition.

Séances de galvano-cautérisation le 6 décembre, le 12 décembre et le 7 janvier.

Pulvérisation de paraforme successivement sur chaque amygdale. Galvano-cautérisation bien tolérée.

OBSERVATION V (résumée)

(Dr Jacod).

G..., André, treize ans.

Polypes muqueux des fosses nasales.

Ablation le 10 décembre 1919, après anesthésie au paraforme suivant la technique habituelle.

OBSERVATION VI (résumée)

(D^r Jacod).

M..., Jacques, cinquante-cinq ans.

Vient à la consultation le 17 février 1919.

Polypes muqueux des fosses nasales.

Le 24 février. — Ablation à droite.

Le 6 mars. — Ablation à gauche, les deux interventions avec anesthésie au paraforme lactosé.

OBSERVATION VII (résumée)

(D^r Jacod).

P..., Jean, quinze ans.

Vient à la consultation le 10 décembre 1919.

Amygdalite caséuse.

Séances de galvano-cautérisation les 17 et 24 décembre.

Le malade, qui déclare lui-même qu'il est naturellement pusillanime, avoue n'avoir pas souffert.

OBSERVATION VIII (résumée)

(D^r Jacod).

Sœur L. A..., cinquante-huit ans.

Vient à la consultation le 10 septembre 1919.

Polypes muqueux des fosses nasales des deux côtés.

Ablation, après anesthésie parfaite au paraforme.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le D^r Chaballier).

P..., Emile, quarante-six ans.

Entre à l'hôpital Saint-Joseph pour laryngite et bronchite (4 décembre 1919).

Depuis cinq ou six ans, le froid provoque chez le malade

des extinctions de voix passagères, mais depuis un mois est complètement aphone.

L'examen du larynx, pratiqué par MM. Garel et Gignoux, montre une infiltration de la corde vocale gauche et une ulcération superficielle de la corde vocale droite.

Traité d'abord par le diiodoforme et orthoforme en insufflations, puis au bout de cinq semaines par le paraforme en insufflations. Se déclare légèrement soulagé, sort de l'hôpital huit jours après le début du traitement.

OBSERVATION X

(M. Chabaliér).

C... Albert, trente-trois ans, entre le 25 septembre 1919. Pas d'antécédents héréditaires.

Soigné depuis 1912 pour tuberculose pulmonaire.

Depuis 1917, souffre de la gorge et présente de la dysphagie, qui s'est aggravée ces derniers temps.

A l'entrée, malade amaigri : fièvre le soir, se plaint surtout de la dysphagie.

Examen du larynx (D^{rs} Garel et Gignoux). Ulcération bacillaire étendue à toute l'épiglotte. La déglutition est extrêmement douloureuse : le malade refuse de s'alimenter.

On lui donne, à partir du 10 novembre, des pastilles de paraforme à 0 gr. 005. Il en prend jusqu'à dix-neuf par jour. Est notablement soulagé et peut s'alimenter.

Fin novembre, on lui donne du paraforme en mélange lactosé à 10 pour 100 : le malade a fait lui-même, avec le tube de Leduc, des insufflations.

Se déclare soulagé fortement.

Mort le 1^{er} décembre 1919.

OBSERVATION XI

(M. Chabaliér).

C..., Jean, menuisier, vingt-cinq ans, entre le 17 novembre 1919.

Il eut au front, en juin 1915, pleuro-pneumonie double. En mars 1918, intoxication par les gaz : depuis ce moment, s'enrhume facilement. Depuis quelque temps, l'appétit diminue ; maigrit, dit avoir perdu 10 kilogrammes depuis six mois.

A l'entrée, malade amaigri.

Température élevée, dysphagie.

Laryngite tuberculeuse certaine, quoique n'étant pas confirmée par l'examen laryngoscopique qui n'a pu être pratiqué en raison de la faiblesse du malade, Dysphonie et dysphagie très prononcées.

Parfois refusait de manger à cause de la douleur. Traitement au paraforme. Le malade prend des pastilles à 0 gr. 005 de paraforme qui lui procuraient une anesthésie suffisante pour lui permettre de s'alimenter.

OBSERVATION XII (personnelle)

R..., Jean, seize ans.

Entre à l'hôpital pour ostéomyélite du fémur droit. Au cours de son séjour, brûlure de la cuisse gauche sur une étendue de 25 centimètres environ sur 10 à 12 centimètres de largeur. Plaie assez profonde et très douloureuse.

Pansements à l'ambrine. Un matin, comme le malade se plaignait de souffrir vivement, nous faisons une application large de pommade paraformée à 1 pour 30.

Paraforme	1 gramme.
Lanoline	10 —
Vaseline	30 —

Le malade s'est déclaré soulagé immédiatement, a continué quelque temps les pansements au paraforme.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. le Dr Roubier).

F..., Paul, cinquante-cinq ans, entré le 10 octobre 1919.

Vomissements et douleurs gastriques survenant une heure après avoir mangé.

Syndrome douloureux tardif, avec régurgitations acides rappelant le syndrome de Reichmann lié à un ulcus pylorique ou duodénal.

On essaie le traitement par le paraforme, en comprimés à 0 gr. 005, un comprimé au moment des douleurs. Le malade affirme avoir été notablement soulagé quand il prenait le médicament.

OBSERVATION XIV

(Dr Roubier.).

L..., Jean, cinquante-sept ans, entré le 14 septembre 1919
Entre pour douleurs gastriques.

Se plaint de cuissons au creux épigastrique et de vomissements aqueux.

A la sensation de faim douloureuse; dans la nuit mange et les douleurs se calment.

En somme, syndrome douloureux tardif, lié très probablement à un ulcus pylorique ou duodénal.

20 octobre 1919. — Depuis six jours, le malade a pris douze comprimés de paraforme à 5 milligrammes. Une fois un comprimé à 2 centigrammes. Depuis ce moment, a remarqué que les douleurs étaient moins vives, moins continues, et il se trouve amélioré.

M. le Dr Cordier, médecin des hôpitaux, a bien voulu employer dans son Service le paraforme en poudre lactosée et en comprimés.

Voici, résumées, les observations et les conclusions qu'il en a tirées.

Premier groupe. — Trois tuberculeux présentent des troubles gastriques, caractérisés par des douleurs

post prandium, survenant de suite après l'ingestion, exacerbées dans la première heure et coïncidant dans un cas avec de la toux émétisante, dans deux cas avec de la diarrhée : ingestion de trois à quatre comprimés dans les vingt-quatre heures ; résultats à peu près nuls ; en tout cas, la sédation des douleurs accusée le premier jour, peut-être sous l'influence de l'annonce de la médication nouvelle, ne s'est pas maintenue. L'autopsie de l'une des malades n'a permis de reconnaître aucun signe d'ulcération gastrique.

Deuxième groupe. — Diarrhée chez des tuberculeux avec phénomènes de colite douloureuse. Trois malades à qui on a donné des lavements avec du paraforme en solution gommeuse : résultats négatifs dans les trois cas.

Troisième groupe. — M. X..., cinquante ans. Tuberculose pulmonaire en 1914. En 1917, fistule anale. En 1918, orchite tuberculeuse. En 1919, tuberculose bucco-linguale avec larges ulcérations fissuraires de la langue et de la face interne des joues : biopsie confirmant la nature tuberculeuse des lésions, jugée d'ailleurs par les antécédents ; *douleurs* atroces accusées par une salivation extrême et interdisant presque complètement l'alimentation, gênant extrêmement l'élocution. Les badigeonnages de cocaïne et de stovaïne amélioreraient seuls les douleurs, mais pour une durée de trente à quarante minutes seulement.

L'emploi de paraforme en poudre lactosée déposée sur la langue a apporté dès le premier jour une atté-

nuation nette des douleurs, au moins égale à celle obtenue par la cocaïne et durant plus longtemps (une heure environ); le malade a employé le remède pendant un mois; dans la suite, l'héliothérapie et les topiques ont donné une amélioration suffisante pour qu'il puisse s'en passer.

M. le Dr Cade a également employé le paraforme dans un cas d'ulcère de l'estomac. Le malade prit le médicament peu de temps avant d'être opéré. Il a déclaré en avoir ressenti un notable soulagement.

Des observations que nous avons rapportées, il résulte que le paraforme ne calme les douleurs gastro-intestinales qu'autant qu'elles sont liées à des lésions ulcérées, les gastropathies d'autre nature ne semblent pas influencées par lui.

CONCLUSIONS

I. — Le paraforme est l'éther butylique normal de l'acide para-amino-benzoïque ; il est pratiquement insoluble dans l'eau et beaucoup plus soluble dans les dissolvants des lipoïdes.

II. — Sa toxicité peut être regardée comme nulle ; en particulier, il ne provoque pas la formation de méthémoglobine.

III. — Il exerce une action anesthésiante marquée supérieure à celle des autres corps qui appartiennent aux mêmes groupes chimiques ou pharmaco-dynamiques.

IV. — Il mérite d'être employé comme anesthésique sans danger à action durable et très localisée.

V. — Il a été plus particulièrement employé en pathologie gastrique pour combattre les douleurs des

ulcérations ; en rhino-laryngologie dans les affections douloureuses et plus spécialement tuberculeuses. Mais il est susceptible des applications les plus diverses et les plus étendues.

Vu :

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

LE DOYEN,

ROQUE

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 15 avril 1920.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBERTIN, *Société de Chirurgie*, 9 mai 1899.
- AVELINE, *De quelques accidents causés par l'orthoforme* (thèse de Paris, 1902).
- ASAM, *Münch. med. Wochenschrift*, 1899, n° 8, 252.
- BERNOUD et GAREL, l'Orthoforme en laryngologie (*Lyon médical*, avril 1898).
- BOISSEAU, l'Orthoforme, ses effets analgésiants en laryngologie et stomatologie (*Gaz. hebd. des Sc. médic. de Bordeaux*, 1898).
- BROCQ, De l'orthoforme en dermatologie (*Journal des Praticiens*, 1899).
- Intolérance pour l'orthoforme (*Soc. franç. de Dermatologie*, Paris, avril 1899).
- BROCQ et BESNIER, Eruptions orthoformiques (*Soc. franc. de Dermatologie et Syphiligraphie*, Paris, avril 1899).
- CARDOVO (Julio), *Ulcera varicosa daperna. Efeitos do orthoformio-gangrena extensa* (*Nov. medic. e pharmac.*, Porto, 1902).
- CHEVALIER, *Revue de Thérapeutique médico-chirurgic.*, n° 24, 1902.
- COURTADE, *Société de Thérapeutique*, 25 février 1903.
- DECKER, Dermatitis following the use of orthoform. (*New-York med. Journal*, 1899).
- DUBREUILH (W.), Des éruptions orthoformiques (*Presse médicale*, Paris, 1901, I. 233, 235).
- DUPLAN, *l'Anesthésine* (thèse de Paris, 1903).
- DUCRAY, *l'Orthoforme* (thèse de Lyon, 1898).
- DUNBAR, *Deutsche mediz. Wochen.*, nos 20 et 22, 1902.

- EINHORN et HEINZ, *l'Orthoforme*, Paris, 1897, et *Münch. mediz. Wochen.*
- KOSSEL, *Thérapeut. Monatshefte*, luglio 1902.
- LENGERMANN, *Centralblatt für Chirurgie*, n° 22, 1902.
- LICHTWIT et SABRAJÈS, l'Orthoforme comme anesthésique et comme antiseptique; son action dans les dysphagies de causes diverses (*Bull. médical*, Paris, 1897).
- MAILLAND, Accidents provoqués par l'orthoforme employé comme topique des plaies (*Province médicale*, 25 mars 1899).
- MANQUAT, De l'Orthoforme (*Bulletin médical*, Paris, 1898). — Accidents causés par cette substance (*Montpellier médical*, 1900).
- NOGUÈS, L'orthoforme, son rôle dans la thérapeutique des affections douloureuses de la vessie (*Ann. des Maladies des organes génitaux urinaires*, Paris, 1898, 347, 357).
- ODENTHAL, Kurze Mitteilung über die schoedliche Wirkung des Orthoforms (*Deuts. Zahnær. Wochens. Wiesbaden* 1901, 1623).
- POUCHET, les nouveaux Analgésiques (*Progrès méd.*, Paris, 1899, 263, 266; *Leçons de pharmacol. et de mat. médicale*, Paris, 1900, 589).
- RONDET, *les Eruptions orthoformiques et la gangrène en particulier* (th. de Bordeaux, 1911-1912).
- SOULIER et GUINARD, Effets pharmacod. de l'orthof. après absorption (*C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1898, 883); (*in le même*, 1898, 802, 894); Note sur les actions pharmaco dynamiques de l'orthoforme (*Lyon médical*, 1898, 516, 520).
- SPIEN, *Münch. mediz. Wochenschrift*, 1901, n° 15, p. 545 et 1902, n° 39.
- WHIEN, Des éruptions dues à l'orthoforme (*Bulletin de l'Hôpital français de Tunis*, 1899, 243).
-

TABLE DES MATIÈRES

I. Les anesthésiques de synthèse. L'orthoforme.	9
II. Les éthers de l'acide para amino-benzoïque	14
III. Le paraforme	17
IV. Applications thérapeutiques	25
V. Observations	31
CONCLUSIONS	39
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	41

